



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genes, inflammation, and age-related diseases

Trompet, S.

Citation

Trompet, S. (2010, June 2). *Genes, inflammation, and age-related diseases*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15579>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/15579>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting

Het aantal ouderen boven de 70 jaar is de laatste jaren toegenomen. Dit komt door een significante reductie van sterfte op alle leeftijden waardoor een toename van de gemiddelde en maximale levensverwachting heeft plaatsgevonden. Een hoge leeftijd is geassocieerd met een verhoogde kans op ziekte en sterfte. De verhoogde sterfte bij ouderen aan verschillende ouderdomsziekten zoals infectieziekten, hart- en vaatziekten en kanker kan onder andere herleid worden naar een verstoorde respons van het immuunsysteem. Andere mechanismes die mogelijk veranderen met leeftijd en daardoor leiden tot ouderdomsziekten zijn nog niet bekend. Epigenetica is een dergelijk mechanisme dat wel kan veranderen met de leeftijd, maar waarvan nog niet bekend is of deze veranderingen ook leiden tot verschillende ouderdomsziekten. Het doel van deze thesis was om associaties te vinden tussen genetische variaties in genen betrokken bij het immuunsysteem en genen betrokken bij epigenetica en de verschillende ouderdomsziekten om meer inzicht te verkrijgen in de patho-fysiologische mechanismes van deze ziekten. Voor alle onderzoeken hebben we data gebruikt van de deelnemers aan de PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER).

In hoofdstuk 2 onderzochten we de associatie tussen het C804A polymorfisme in het gen Lymfotoxin-alpha en coronaire ziekten en beroertes. Hieruit is gebleken dat dragers van dit polymorfisme een verhoogd risico hebben op het krijgen van een hartaanval of beroerte. Na stratificatie bleek dit effect het sterkst voor beroertes bij mannen. Aangezien Lymfotoxin-alpha een pro-inflammatoir eiwit is, betrokken bij de inductie van celadhesie moleculen in vasculaire gladde spiercellen, toonden we hiermee aan dat pro-inflammatoire markers risicofactoren kunnen zijn voor hart- en vaatziekten.

De relatie tussen 4 polymorfismes in het interleukine-10 (IL-10) gen en cardiovasculaire incidenten op oude leeftijd wordt beschreven in hoofdstuk 3. IL-10 is anti-inflammatoir omdat het de synthese

van pro-inflammatoire eiwitten remt. In IL-10 knock-out muizen is aangetoond dat de afwezigheid van IL-10 leidt tot een verhoogd risico op atherosclerose, een van de belangrijkste oorzaken van hart- en vaatziekten. Wij hebben aangetoond dat dragers van genetische varianten in het IL-10 gen, die een lagere expressie hebben van IL-10 eiwitten, een verhoogd risico hebben op het krijgen van hart- en vaatziekten. Hiermee lieten we zien dat niet alleen pro-inflammatoire eiwitten betrokken zijn bij hart- en vaatziekten maar dat ook een verlaagde expressie van een anti-inflammatoir eiwit een verhoogd risico geeft op hart- en vaatziekten.

In hoofdstuk 4 en 5 bekeken we de relatie tussen genen betrokken bij inflammatoire processen en cognitieve functie. De associatie tussen 4 polymorfismes in het interleukine-1-beta convertend enzyme (ICE) gen en cognitieve achteruitgang is onderzocht in hoofdstuk 4. ICE is een eiwit dat de expressie en functie van het pro-inflammatoire cytokine interleukin-1-beta (IL-1 β) beïnvloedt. Wij hebben gevonden dat twee variaties in het ICE gen leiden tot significant lagere IL-1 β levels in het bloed. Dragers van deze varianten presteerden significant beter op alle cognitieve functietesten tijdens de 3,5 jaar follow-up. Deze resultaten suggereren dat lage levels van het pro-inflammatoire cytokine IL-1 β beschermend kunnen zijn tegen cognitieve achteruitgang. Onze bevindingen zijn consistent met eerdere bevindingen in de literatuur. In muismodellen is gevonden dat wanneer het eiwit ICE geremd wordt, dit resulteert in lagere levels van IL-1 β en een verbetering van het geheugen. ICE-remmers kunnen daarom gezien worden als een potentieel belangrijke target om cognitieve achteruitgang bij ouderen tegen te gaan.

In hoofdstuk 5 vonden we dat die 4 polymorfismes in het IL-10 gen niet alleen geassocieerd zijn met hart- en vaatziekten maar ook met een verslechterde cognitieve functie, onafhankelijk van het wel of niet krijgen van een beroerte. Deze studie laat zien dat genetische variatie in het IL-10 gen gebruikt kan worden als een risico marker om de mate van cognitieve functie in te schatten. Wanneer deze bevindingen gerepliceerd worden en er voldoende informatie over bekend is, zal screening van de IL-10 polymorfismes kunnen leiden tot een juiste risicostratificatie van patiënten

met een verhoogd risico op cognitieve achteruitgang. Hierdoor kan er naar een passende individuele therapie worden gezocht.

De relatie tussen circulerende levels en de van nature aanwezige productiecapaciteit van verschillende pro-inflammatoire cytokines en kanker incidentie en mortaliteit wordt beschreven in hoofdstuk 6. Hoge circulerende levels van deze pro-inflammatoire markers waren geassocieerd met een verhoogd risico op kanker incidentie en mortaliteit. Echter, een verhoogde productiecapaciteit was alleen geassocieerd met een verhoogd risico op kanker mortaliteit. Deze bevinding suggereert dat circulerende inflammatoire markers verhoogd zijn in patiënten met kanker, waarschijnlijk door autocriene productie van de kankercellen, en dat de relatie tussen circulerende markers en kanker incidentie waarschijnlijk verstoord is door omgekeerde oorzakelijkheid. Onze belangrijkste bevinding is dat mensen met een verhoogd van nature aanwezige productiecapaciteit van pro-inflammatoire cytokines, dus mensen met sterk pro-inflammatoir profiel, een verhoogd risico hebben om te sterven wanneer zij een tumor hebben ontwikkeld. Derhalve suggereren wij dat de overlevingsduur van kanker patiënten waarschijnlijk verlengd zou kunnen worden met middelen gericht tegen pro-inflammatoire cytokines.

Hierboven zijn de studies beschreven die de relatie tussen het immuunsysteem en ouderdomsziekten onderzochten. In hoofdstuk 7 en 8 beschrijven we twee studies die de relatie onderzoeken tussen genetische variatie in genen betrokken bij epigenetica en ouderdomsziekten om zo meer inzicht te krijgen in de patho-fysiologie van deze ziekten. Omdat epigenetica pas recent gelinkt wordt aan ouderdomsziekten, zijn wij de eersten die met deze studies bewijs leveren dat epigenetica inderdaad een belangrijke rol speelt in de patho-fysiologie van ouderdomsziekten.

In hoofdstuk 7 beschrijven we de associatie tussen genetische variatie in het CREB binding protein (CBP) gen en cognitieve functie. Meerdere studies in diermodellen hebben deze relatie al onderzocht. Hieruit bleek dat CBP^{+/-} gemuteerde muizen gebreken hadden in hun lange termijn geheugen, object herkenning en geheugentaken. In mensen leidt het verlies van 1 kopie van het

CBP gen tot alle abnormaliteiten die bij het Rubinstein-Taybi syndroom voorkomen, waaronder mentale retardatie. Dit maakt het aannemelijk dat polymorfismes in het CBP gen een effect hebben op cognitieve functie bij oudere mensen. We hebben aangetoond dat 2 polymorfismes (intron 4CT en intron 3AC) associëren met betere cognitieve functie in alle domeinen. Verder hebben we ook laten zien dat dragers van het haplotype met deze varianten beschermd waren tegen cognitieve achteruitgang. Dit is een eerste aanwijzing dat het CBP gen betrokken is bij cognitieve functie bij ouderen. Verder onderzoek moet nog uitgevoerd worden naar de effecten van de twee polymorfismes op de expressie van CBP levels en hoe zij de gen expressie, gemedieerd door CBP, veranderen.

In hoofdstuk 8 hebben we het effect van genetische variatie in het PCAF gen op algemene en vasculaire mortaliteit onderzocht in 3 onafhankelijke studies, de PROSPER studie, de GENDER studie en de WOSCOPS studie. In deze drie studies vonden we dat mensen met het -2481C allel in de PCAF promotor een significant overlevingsvoordeel hebben en dat ze beschermd zijn tegen het ontstaan van klinische restenose. Uit een functionele studie bleek verder dat dit polymorfisme in een functioneel gebied van de PCAF promotor ligt en dat in een diermodel van restenose de mate van PCAF expressie was veranderd. Al deze bevindingen laten zien dat ook epigenetische processen een rol kunnen spelen bij hart- en vaatziekten en overleving.

In hoofdstuk 9 hebben we een vrij nieuwe methode gebruikt in de genetische epidemiologie. We hebben de associatie tussen plasma cholesterol levels and kanker risico onderzocht vrij van confounding en omgekeerde oorzakelijkheid door middel van een Mendeliaanse randomisatie methode gebruikmakend van het APOE genotype. We vonden dat mensen, gegroepeerd naar hun cholesterol waarden, een hoger risico hadden voor kanker wanneer de cholesterol waarden het laagst waren. Deze associatie bleef bestaan na correctie voor verschillende potentiële confounders. Daarentegen, wanneer we mensen groepeerden naar aanleiding van hun APOE genotype, dat resulteert in groepen met een verschillend cholesterol niveau, vonden we geen risicoverschil voor kanker in de verschillende groepen. Deze resultaten suggereren dat lage cholesterol niveaus niet

causaal geassocieerd zijn met kanker risico en dat therapie met cholesterol verlagende middelen het risico op kanker niet verhoogt.

Conclusie

In deze thesis hebben we studies beschreven die de relatie tussen inflammatie, epigenetica en ouderdomsziekten hebben onderzocht. We vonden dat pro- en anti-inflammatoire markers belangrijke risicofactoren kunnen zijn voor hart- en vaatziekten, voor cognitieve achteruitgang en voor kanker. Verder hebben we ook laten zien dat genetische variaties betrokken bij epigenetica een rol spelen in hart- en vaatziekten en cognitieve achteruitgang, wat impliceert dat ook epigenetische processen belangrijk zijn bij de patho-fysiologische processen van ouderdomsziekten. Echter het precieze biologische mechanisme hierachter is nog niet bekend.

In deze thesis hebben we gebruikt gemaakt van een kandidaat-gen methode om de associaties tussen genetica en ouderdomsziekten te onderzoeken. Daarbij hebben we biologische mechanismes onderzocht waarvan het vermoeden al bestond dat ze betrokken kunnen zijn bij de patho-fysiologie van de ouderdomsziekten. Maar ouderdomsziekten zijn complexe ziektebeelden waar meerdere mechanismes tegelijkertijd een belangrijke rol kunnen spelen. Om ook de nog onbekende mechanismes te ontrafelen, wordt er tegenwoordig gebruik gemaakt van een methode om het hele genoom in één keer te screenen, namelijk de '*Genome Wide Associations (GWA) studies*'. In januari 2009 is ook een GWA analyse gestart binnen de PROSPER studie, namelijk het '*PHASE*' project. Met dit project willen we nieuwe genen en mechanismes ontdekken betrokken bij onder andere hart- en vaatziekten, cognitieve achteruitgang en kanker, zodat we nog meer inzicht krijgen in de patho-fysiologie achter deze ziekten op hoge leeftijd.